

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-157383

(43)Date of publication of application : 05.07.1991

(51)Int.Cl.

C07D405/04
C07D405/14
C07D409/14
// A61K 31/415
A61K 31/415
A61K 31/44

(21)Application number : 01-298297

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 16.11.1989

(72)Inventor : YOSHIKAWA YOSHINARI
SAITO HIDEJI
OUCHI YUTAKA
HATAYAMA KATSUO

(54) IMIDAZOLE DERIVATIVE

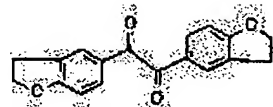
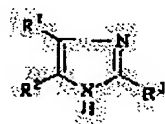
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R¹ is 2,3-dihydrobenzofuranyl or benzofuranyl; R² is 2,3-dihydrobenzofuranyl, lower-alkoxy-substituted phenyl, etc.; R³ is (halogen-substituted)-lower alkyl, cycloalkyl, thienyl, pyridyl or -S(D)_nCH₃ (n is 0-2), (substituted)-phenyl, etc.].

EXAMPLE: 4,5-Bis(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-2-tert-butylimidazole.

USE: An antiphlogistic, analgesic and antipyretic.

PREPARATION: 2,3-Dihydrobenzofuran is reacted with oxalyl chloride in an organic solvent in the presence of Lewis acid to afford a compound expressed by formula II. Then the compound expressed by formula II is reacted with an aldehyde expressed by the formula R⁴CHO [R⁴ is (substituted)-lower alkyl, cycloalkyl, thienyl, pyridyl or (substituted) phenyl] or equivalent body thereof in the presence of an excess ammonia or ammonium salt in an organic solvent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's



decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-157383

⑬ Int. Cl.⁹ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成3年(1991)7月5日
 C 07 D 405/04 7451-4C
 405/14 7451-4C
 409/14 7451-4C
 // A 61 K 31/415 A A H 7475-4C
 A B E 7475-4C
 31/44 A A G 7252-4C
 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

⑭ 発明の名称 イミダゾール誘導体

⑮ 特 願 平1-298297

⑯ 出 願 平1(1989)11月16日

⑰ 発 明 者 吉 川 賢 成 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑱ 発 明 者 齋 藤 秀 次 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑲ 発 明 者 大 内 裕 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑳ 発 明 者 畑 山 勝 男 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ㉑ 出 願 人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
 ㉒ 代 理 人 弁理士 北川 富造

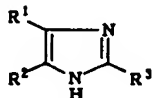
明 細 書

1. 発明の名称

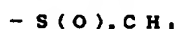
イミダゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 式



[式中、R¹は2,3-ジヒドロベンゾフラニル基又はベンゾフラニル基を示し、R²は2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾフラニル基又は低級アルコキシ基で置換されたフェニル基を示し、R³は低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、ビリジル基、メルカプト基、式



(式中、nは0~2の整数である。)で示される基、フェニル基又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはニトロ基で置換されたフェニル基を

示す。]で表されるイミダゾール誘導体及びその酸付加塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、イミダゾール誘導体及びその酸付加塩に関し、更に詳しくは抗炎症、鎮痛、解熱剤として有用なイミダゾール誘導体及びその酸付加塩に関する。

従来の技術

従来の非ステロイド性抗炎症剤としては、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナックあるいはピロキシカムなど、主としてアリアル酢酸、エノール酸タイプの薬物が開発され、臨床で広く用いられている。

発明が解決しようとする課題

しかしながら、これら非ステロイド性抗炎症剤の多くは酸性構造を有し、かつプロスタグランジン合成阻害を作用機序としているため、臨床上の副作用として消化管障害が問題となっている。

本発明の目的は、塩基性構造を有し、長期投与に耐え得る安全性の高い薬物を提供することにある。

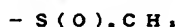
課題を解決するための手段

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記化合物が抗炎症、鎮痛、解熱作用を有すると共に副作用の少ない安全性の高い化合物であることを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は式



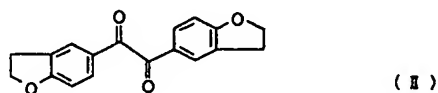
[式中、 R^1 は2,3-ジヒドロベンゾフラニル基又はベンゾフラニル基を示し、 R^2 は2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾフラニル基又は低級アルコキシ基で置換されたフェニル基を示し、 R^3 は低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、ビリジル基、メルカプト基、式



本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

(1) R^1 及び R^2 が2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル基であり、 R^3 が低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、ビリジル基、フェニル基又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である式(I)の化合物は、公知の物質である2,3-ジヒドロベンゾフランを出発物質として製造することができる。

すなわち、2,3-ジヒドロベンゾフランを有機溶媒中、ルイス酸存在下、塩化オキサリルと反応させることにより式



で表される化合物を得る。

ここで、ルイス酸としては無水塩化アルミニウ

(式中、 n は0~2の整数である。)で示される基、フェニル基又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはニトロ基で置換されたフェニル基を示す。)で表されるイミダゾール誘導体及びその酸付加塩である。

本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ターシャリーブチル基などであり、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ターシャリーブトキシ基などである。

また、シクロアルキル基とは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子である。

ハロゲン原子、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されたフェニル基とは、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又はニトロ基の1個又は2個で置換されたフェニル基をいう。

ム、無水塩化第二スズ、無水臭化亜鉛、無水四塩化チタンなどを用いることができ、有機溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、二硫化炭素、ニトロエタン、ニトロベンゼンなどを用いることができる。反応温度は $-30^{\circ}C$ ~溶媒の沸点、好ましくは氷冷下~室温であり、反応時間は通常30分間~5時間である。

次いで、式(II)の化合物と式



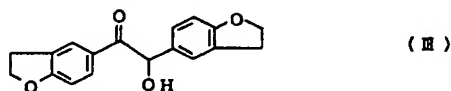
(式中、 R^4 は低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、ビリジル基、フェニル基又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはニトロ基で置換されたフェニル基を示す。)で表されるアルデヒド又はその等価体(ヘミアセタールなど)を、過剰のアモニア又はアンモニウム塩の存在下、有機溶媒中で反応させることにより本発明の化合物を得ることができる。

ここで、アンモニウム塩としては酢酸アンモニウム、シュウ酸アンモニウム、炭酸アンモニウム

などを用いることができ、有機溶媒としては酢酸、プロピオン酸、アルコール類(エタノールなど)、エーテル類(ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ハロゲン化炭化水素(クロロホルムなど)などを用いることができるが、好ましくは酢酸である。反応温度は室温～溶媒の沸点、反応時間は通常30分間～3時間である。

(2) R^1 及び R^2 が2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル基であり、 R^3 がメルカプト基である式(I)の化合物は下記の方法により製造することができる。

すなわち、前記方法(1)で得た式(I)の化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド-水混合溶媒中で亜鉛を用いて還元することにより式



で表される化合物を得る。

次いで、式(III)の化合物を無溶媒又は有機溶媒

R^3 が低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、ビリジル基、フェニル基又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である式(I)の化合物は、方法(1)で得られる式(II)の化合物を出発物質として製造することができる。

すなわち、式(II)の化合物を有機溶媒中、酸化剤を用いて脱水素化することにより1,2-ビス(5-ベンゾフラニル)エタンジオンを得る。

ここで、酸化剤としてはN-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩化スルフリル、塩素、臭素、t-ブチルハイポクロリド、パラジウム-炭素、クロラニル、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノンなどを用いることができる。有機溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、デカリン、エーテル、ジオキサンなどを用いることができる。

次いで、1,2-ビス(5-ベンゾフラニル)エ

中、チオ尿素と共に100～210℃に加熱することにより本発明の化合物を得ることができる。

ここで、有機溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、アルコール類(エタノールなど)、アセトニトリルなどを用いることができる。反応時間は30分間～5時間である。

(3) R^1 及び R^2 が2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル基であり、 R^3 がメチルスルフェニル基である式(I)の化合物は、方法(2)で得た本発明化合物を有機溶媒中、メチル化剤と反応させることにより製造することができる。

ここで、メチル化剤としてはヨウ化メチル、硫酸ジメチルなどを用いることができ、反応を円滑に進めるために炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基を加えることもできる。有機溶媒としてはアセトン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、エタノールなどを用いることができる。

(4) R^1 及び R^2 が5-ベンゾフラニル基であり、

タンジオンと式



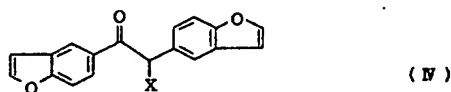
(式中、 R^4 は前記と同意義である。)で表されるアルデヒド又はその等価体(ヘミアセタールなど)を前記方法(1)と同様に反応させることにより本発明の化合物を得ることができる。

(5) R^1 及び R^2 が5-ベンゾフラニル基であり、 R^3 がメチルスルフェニル基である式(I)の化合物は方法(4)で得られる1,2-ビス(5-ベンゾフラニル)エタンジオンより製造することができる。

すなわち、1,2-ビス(5-ベンゾフラニル)エタンジオンを水又は/及び有機溶媒中、還元剤を用いて還元することにより1,2-ビス(5-ベンゾフラニル)エタンジオンを得る。

ここで、還元剤としては亜鉛、鉄などの金属還元剤を用いることができ、有機溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、酢酸などを用いることができる。

次いで、1,2-ビス(5-ベンゾフランニル)エタノンを、有機溶媒中、ハロゲン化剤を用いてハロゲン化することにより式



(式中、Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。)で表される化合物を得る。

ここで、ハロゲン化剤としてはN-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素、塩化スルフルルなどを用いることができ、有機溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、酢酸、エーテル、ジオキサンなどを用いることができる。

最後に式(IV)の化合物とS-メチルイソチオ尿素を有機溶媒中、縮合することにより本発明の化合物を得ることができる。

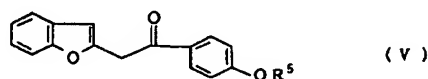
ここで、有機溶媒としてはアセトニトリル、アセトン、エーテル、テトラヒドロフラン、N,N

-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。

④ R¹及びR²が2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル基又は5-ベンゾフランニル基であり、R³がメチルスルフィニル基又はメチルスルホニル基である式(I)の化合物は、前記方法③又は方法⑤で得られる、R¹がメチルスルフェニル基である式(I)の化合物を有機溶媒中、酸化剤で酸化することにより得ることができる。

ここで、酸化剤とはm-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸、過ヨウ素酸ナトリウムなどの過酸化物及び亜臭素酸ナトリウム、オゾンなどであり、有機溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、ジオキサンなどを用いることができる。

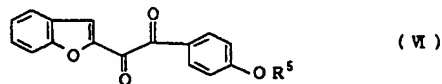
⑤ R¹が2-ベンゾフランニル基でR²が低級アルコキシ基で置換されたフェニル基であり、R³が低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級



(式中、R⁵は前記と同意義である。)で表される化合物とする。

ここで使用するルイス酸及び有機溶媒は、方法①で示したものと同一のものを用いることができる。

次に式(V)の化合物を、水又は有機溶媒中、二酸化セレンで酸化することにより式



(式中、R⁵は前記と同意義である。)で表される化合物を得ることができる。

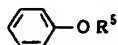
ここで、有機溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン、アルコール類などを用いることができる。

アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、ビリジル基、フェニル基又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である式(I)の化合物は、ベンゾフラン-2-酢酸を出発物質として製造することができる。

すなわち、ベンゾフラン-2-酢酸を、有機溶媒中、クロル化剤と反応させることにより(2-ベンゾフランニル)アセチルクロリドを得る。

ここで、有機溶媒としてはベンゼン、クロルベンゼン、トルエンなどを用いることができ、クロル化剤としては五塩化リン、塩化オキサリル、塩化チオニルなどを用いることができる。

次いで、(2-ベンゾフランニル)アセチルクロリドを有機溶媒中、ルイス酸存在下、式



(式中、R⁵は低級アルキル基を示す。)で表される化合物と反応させることにより、式

最後に式(VI)の化合物と式



(式中、 R^1 は前記と同意義である。)で表されるアルデヒド又はその等価体を、方法(1)と同様に反応させることにより本発明の化合物を得ることができる。

(9) R^1 と R^2 が同一で、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基又はベンゾフラニル基であり、 R^2 がメルカプト基である式(I)の化合物は、下記の方法により製造することができる。

すなわち、式



(式中、 R^1 は前記と同意義である。)で表される化合物を含水有機溶媒中、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウムなどの金属シアン化物の触媒下で縮合させることにより、式



(式中、 R^1 は前記と同意義である。)で表される化合物を得る。

ルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、ピリジル基、フェニル基又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である式(I)の化合物は、下記の方法により製造することができる。

すなわち、方法(9)で得た式(VII)の化合物を有機溶媒中、酸化剤と反応させることにより式



(式中、 R^1 は前記と同意義である。)で表される化合物を得ることができる。

ここで、酸化剤としては硝酸、クロム酸、二酸化マンガ、硫酸銅、酸化銀などを用いることができ、有機溶媒としては酢酸、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ピリジンなどを用いることができる。

次いで、式(VIII)の化合物を方法(1)と同様にして反応させることにより本発明の化合物を得ることができる。

(11) 式(I)の化合物の酸付加塩は、式(I)の化

ここで、有機溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類及びアセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は室温～溶媒の沸点であり、反応時間は3～5時間である。

次いで、式(VIII)の化合物とチオ尿素を方法(2)と同様に反応させることにより、本発明の化合物を得ることができる。

(10) R^1 と R^2 が同一で、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基又はベンゾフラニル基であり、 R^2 が式



(式中、 n は前記と同意義である。)で表される基である式(I)の化合物は、方法(9)で得た本発明化合物を、方法(9)及び方法(10)と同様に反応させることにより製造することができる。

(10) R^1 と R^2 が同一で、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基又はベンゾフラニル基であり、 R^2 が低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級ア

ルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、ピリジル基、フェニル基又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である式(I)の化合物は、下記の方法により製造することができる。

ここで、有機溶媒としてはアルコール類(エタノール、イソプロパノールなど)、エーテル類(エチルエーテル、ジオキサンなど)、アセトン、酢酸エチルなどを用いることができる。また、酸としては塩酸、硫酸、過塩素酸などの無機酸、シュウ酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸などの有機酸を用いることができる。

発明の効果

本発明の化合物は優れた抗炎症作用、鎮痛作用及び解熱作用を有し、しかも消化管障害などの副作用が少ないので、抗炎症、鎮痛、解熱剤として有用である。

試験例

カラゲニンを用いるウィンターらの方法[ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスperimental Therapeutics(第141巻、第369ページ(1963年))]に準

動して行った。

ウィスター系雄性ラット(1群6匹、体重100~120g)に、被験薬(本発明化合物及び対照薬としてイブプロフェン、5%アラビアゴム水溶液に懸濁)を体重100gあたり1mlの投与量で、50mg/kgをカラゲニン投与の1時間前に経口投与し、その浮腫抑制率を求めた。

その結果を第1表に示す。

第 1 表

被験薬	浮腫抑制率(%)
a	51.4
b	40.6
c	67.0
イブプロフェン	35.0

(注)

a: 4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-tert-ブチルイミダゾール

し、得られた結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して1,2-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)エタンジオンの淡黄色結晶5.9gを得た。

m. p. 162~163°C

(2) (1)で得た化合物0.50g、ビバルアルデヒド0.15g及び酢酸アンモニウム1.3gを含む酢酸5ml溶液を1時間還流した。反応液を室温に戻した後、水酸化カリウム6.0gを含む水水中に注ぎジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を希水酸化カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン~ジクロロメタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、得られた結晶をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶して4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-tert-ブチルイミダゾールの無色結晶0.37gを得た。

m. p. 239~241.5°C

b: 4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-トリフルオロメチルイミダゾール

c: 4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-tert-ブチルイミダゾール

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

実施例1

(1) 2,3-ジヒドロベンゾフラン6.4g及び塩化オキサリル3.4gを含む二硫化炭素27ml溶液に、無水塩化アルミニウム8.0gを氷冷下15分間かけて加え、同温度で2.75時間攪拌後、15分間還流した。反応液を室温に戻した後、希塩酸-水に注ぎジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を希塩酸、希炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン)で精製

実施例1と同様にして下記化合物を得た。

4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール

m. p. 231~232°C(酢酸エチル-n-ヘキサン)

4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-(4-メトキシフェニル)イミダゾール

m. p. 236~238°C

(クロロホルム-n-ヘキサン)

4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾール

m. p. 250~253°C

(クロロホルム-n-ヘキサン)

4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-トリフルオロメチルイミダゾール・3/2水和物

m. p. 153~157°C

(クロロホルム-n-ヘキサン)

4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)-2-(2-チエニル)イミダゾール

m. p. 242.5~244.5°C(アセトン)

4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)-2-(4-ピリジル)イミダゾール・1/5 N,N-ジメチルホルムアミド

m. p. 286~296°C(分解)

(N,N-ジメチルホルムアミド-水)

実施例 2

(1) 実施例 1 (1) で得た 1,2-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)エタンジオン 5.0 g、亜鉛末 4.9 g 及び水 20 ml を含む N,N-ジメチルホルムアミド 38 ml 溶液を 12 時間還流した。反応液を室温に戻した後、セラライト通過し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣を

D 0.26 g を得た。

m. p. 256~261°C(分解)

実施例 3

実施例 2 で得た 4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)-2-メルカプトイミダゾール・3/4 N,N-ジメチルホルムアミド 1.0 g を含むメタノール 5.3 ml 懸濁液に、氷冷下、水酸化ナトリウム 0.13 g を含む水 1 ml 溶液及びヨウ化メチル 0.5 g を順次加え、3.75 時間攪拌した。次いで、反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出、ジクロロメタン層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン~ジクロロメタン:酢酸エチル=10:1)で精製し、得られた結晶をメタノールで再結晶して 4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)-2-メチルスルフェニルイミダゾール・1/2 メタノールの黄色結晶 0.32 g を得た。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン)で精製し、1,2-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)-2-ヒドロキシエタノールの黄色油状物 4.9 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm

3.08~3.32(4H,m), 4.48~4.74(5H,m),

5.83(1H,d,J=6Hz), 6.70~6.82(2H,m),

7.08~7.20(2H,m), 7.76~7.90(2H,m)

(2) 1,2-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)-2-ヒドロキシエタノール 1.5 g 及びチオ尿素 1.3 g を含む N,N-ジメチルホルムアミド溶液を 2.5 時間還流した。反応液を室温に戻した後、氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取した。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:酢酸エチル=14:1)で精製し、N,N-ジメチルホルムアミド-水-メタノールで再結晶して、4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)-2-メルカプトイミダゾール・3/4 N,N-ジメチルホルムアミド

m. p. 175~177°C

実施例 4

(1) 実施例 1 (1) で得た 1,2-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフランニル)エタンジオン 3.0 g 及び N-プロモコハク酸イミド 3.8 g を含む四塩化炭素 85 ml 溶液に、過酸化ベンゾイル 0.1 g を加え、1 時間還流した。反応液を室温に戻した後、氷水中に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製することにより 1,2-ビス(5-ベンゾフランニル)エタンジオン 1.7 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm

6.87(2H,m), 7.64(2H,m),

7.74(2H,d,J=2.2Hz),

8.06(2H,dd,J=8.7Hz,1.7Hz), 8.29(2H,m)

(2) 1,2-ビス(5-ベンゾフランニル)エタンジオン

ンを実施例1(2)と同様に反応して下記の化合物を得た。

4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-tert-ブチルイミダゾール

m. p. 196~197°C(酢酸エチル-n-ヘキサン)

4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-トリフルオロメチルイミダゾール

m. p. 224~227°C(酢酸エチル-n-ヘキサン)

4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-イソプロピルイミダゾール

m. p. 231~234°C(酢酸エチル-n-ヘキサン)

4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-イソブチルイミダゾール

m. p. 235.5~238.5°C

(酢酸エチル-n-ヘキサン)

4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-シクロヘキシルイミダゾール

m. p. 276.5~279.5°C(クロロホルム)

(2) 1,2-ビス(5-ベンゾフラニル)エタノン及びN-ブロモスクシンイミド1.60gを含む四塩化炭素50ml溶液に過酸化ベンゾイル0.1gを加え、4.5時間還流した。反応液を室温に戻した後、水水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た油状物に、S-メチルイソチオ尿素・硫酸塩4.53g、無水炭酸カリウム11.2g及びアセトニトリル20mlを加え、室温下68時間撹拌した。反応液を水水中に注ぎ、クロロホルムで抽出、有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン~ジクロロメタン:酢酸エチル=14:1)で精製し、得られた結晶をエーテルで洗浄することにより4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-メチルスルフェニルイミダゾールの無色結晶1.10gを得た。

m. p. 233.5~234.5°C

4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-フェニルイミダゾール

m. p. 286~288°C(アセトン-n-ヘキサン)

4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール

m. p. 267~270°C(酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例5

(1) 実施例4(1)で得た1,2-ビス(5-ベンゾフラニル)エタノン9.94gを実施例2(1)と同様にして反応を行い、1,2-ビス(5-ベンゾフラニル)エタノン2.57gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm

4.43(2H, s), 6.72(1H, m), 6.86(1H, m),

7.23(1H, dd, J=8Hz, 2Hz),

7.44~7.60(3H, m), 7.61(1H, d, J=2Hz),

7.69(1H, d, J=2Hz),

8.06(1H, dd, J=8.8Hz, 2Hz),

8.36(1H, d, J=2Hz)

実施例6

実施例3で得た4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-メチルスルフェニルイミダゾール・1/2メタノール0.50gを含むクロロホルム17ml溶液に、-20~-10°C冷却下、m-クロロ過安息香酸0.32gを含むクロロホルム5ml溶液を5分間かけて滴下し、同温度で3分間撹拌した。反応液を希炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム~クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製した。得られた粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶して4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-メチルスルフェニルイミダゾールの淡黄色結晶0.44gを得た。

m. p. 200~210°C(分解)

実施例6と同様にして4,5-ビス(5-ベンゾ

フラニル)-2-メチルスルフィニルイミダゾールを得た。

m. p. 198~201°C

(ジクロロメタン-n-ヘキサン)

実施例 7

実施例 6 で得た 4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-メチルスルフィニルイミダゾール 0.38 g を含むクロロホルム 20 ml 溶液に、氷冷下 m-クロロ過安息香酸 0.23 g を含むクロロホルム 5 ml 溶液を滴下し、2.5 時間撹拌した。次いで、実施例 4 と同様に後処理し、4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-メチルスルホニルイミダゾールの淡黄色結晶 0.34 g を得た。

m. p. 150~153°C

実施例 7 と同様に 4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-メチルスルホニルイミダゾールを得た。

m. p. 100~102°C

② 2-(2-ベンゾフラニル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン 1.0 g 及び二酸化セレン 0.46 g を含むジオキサン 2 ml-水 1 ml の混合液を 4 時間還流した。反応液を室温に戻した後、析出した結晶を濾過して除き、母液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン: ジクロロメタン: 酢酸エチル = 20: 5: 1) で精製し、ジクロロメタン-n-ヘキサンで再結晶することにより 1-(2-ベンゾフラニル)-2-(4-メトキシフェニル)エタンジオンの黄色結晶 0.62 g を得た。

m. p. 160~161°C

③ 1-(2-ベンゾフラニル)-2-(4-メトキシフェニル)エタンジオンを用い、実施例 1 ②と同様に下記化合物を得た。

4(5)-(2-ベンゾフラニル)-5(4)-(4-メトキシフェニル)-2-チンブチルイミダ

m. p. 174~176°C

(クロロホルム-n-ヘキサン)

実施例 8

① 五塩化リン 4.3 g を含むベンゼン 21 ml 懸濁液に、室温下、撹拌しながらベンゾフラン-2-酢酸 3.5 g を含むベンゼン 21 ml 溶液を滴下した。結晶がすべて溶解した後、反応液を減圧留去した。得られた残渣に、ジクロロメタン 40 ml 及びアニソール 2.6 g を加え、この混合液に室温下無水塩化アルミニウム 2.7 g を徐々に加え、2 時間撹拌した。反応液を希塩酸中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ジクロロメタン: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10: 10: 1) で精製し、ジクロロメタン-n-ヘキサンで再結晶することにより 2-(2-ベンゾフラニル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンの無色結晶 2.0 g を得た。

ゾール

m. p. 232.5~234°C

(クロロホルム-n-ヘキサン)

4(5)-(2-ベンゾフラニル)-5(4)-(4-メトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)イミダゾール

m. p. 242~243°C

(クロロホルム-n-ヘキサン)

実施例 9

実施例 1 で得た 4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-チンブチルイミダゾール 0.20 g を含むエーテル 20 ml 溶液に、室温下、濃塩酸 0.2 ml を加え 30 分間撹拌した。溶媒を留去した後、析出した結晶をエーテル 20 ml で洗浄し、濾過することにより 4,5-ビス(2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル)-2-チンブチルイミダゾール 塩酸塩 0.16 g を得た。

m. p. 308~315°C

実施例 9 と同様にして下記の化合物を得た。

4,5-ビス(5-ベンゾフラニル)-2-tert-
ブチルイミダゾール 塩酸塩
m. p. 295~305°C (分解)

特許出願人、大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北川 富造